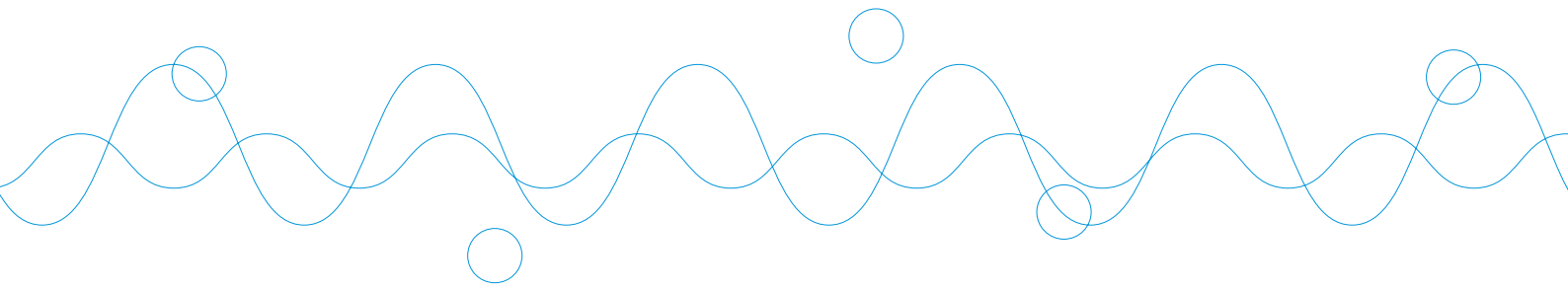


ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAA
TGA C CTA ACT CTCAGACC

ヒト人工多能性幹（iPS）細胞の作成成功を機に、 関連の幹細胞研究を急速に促進するための緊急提言

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



平成19年12月7日



ヒト人工多能性幹（iPS）細胞の作成成功を機に、 関連の幹細胞研究を急速に促進するための緊急提言

独立行政法人 科学技術振興機構(JST)研究開発戦略センター(CRDS)は、この度のヒト iPS 細胞の達成をうけて、我が国の幹細胞研究について、下記の緊急提言を行なう。

京都大学再生医科学研究所 山中伸弥教授は、ヒト受精卵を用いずに、ヒト皮膚から、神経、心筋、軟骨、脂肪細胞など、様々な細胞へ分化しうる多能性幹細胞（iPS 細胞）を得るという画期的な研究成果を生んだ（2007年11月20日 Cell 誌発表）。この成果は、我が国の幹細胞研究が文字通り、世界最先端に位置することを示すものであり、同時に ES 細胞樹立に伴う倫理的問題の回避や、移植拒絶反応の解決などに問題を残している再生医療の研究開発を大きく前進させるものである。しかしながら、現在、欧米の研究グループの追い上げは極めて激しいにもかかわらず、我が国の幹細胞研究への投資状況は海外主要国に比して決して多いとはいえず、再生医療の臨床試験の実施数も欧米に大きく遅れをとっているのが現状である。

現代医学では治療困難な疾患を根治する再生医療の、一日でも早い実現を希求する世界中の人々の期待に応えるために、幹細胞研究の推進について我が国が取り組むべき事項を次に示す。

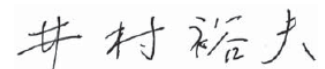
平成 19 年 12 月 7 日

独立行政法人科学技術振興機構
研究開発戦略センター

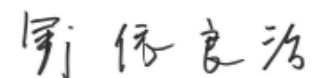
センター長 生駒 俊明



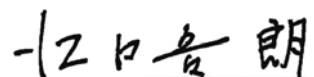
首席フェロー 井村 裕夫



首席フェロー 野依 良治



上席フェロー 江口 吾朗



本年度（平成 19 年度）内に実施すべき事項

- 1) iPS 細胞研究を急速に発展させるために、山中教授を中心として強力な研究チームを形成・増強し、それらの研究者が効率よく研究できるための研究室の整備・拡充を図れるよう、緊急な支援を行う。
- 2) 上記研究チームが研究を加速するために必要な追加研究資金を緊急に投入する。
- 3) 上記研究を支援する関係機関との調整、広報、知的財産対応などを担当する研究マネジメントチームを結成し、上記研究チームが研究に専念できる体制を構築する。

平成 20 年度以降、5 年以内に実施すべき事項

- 1) iPS 細胞研究と関連の研究分野に集中的に研究投資し、研究基盤の充実と拡大を図るとともに、再生医療のみでなく創薬など、広くその応用を探索するための研究体制を構築する。
- 2) 関連研究の中核拠点として、幹細胞研究所を設立し、日本の研究者のネットワークを構築するとともに、世界の研究の中核拠点を育成する。就中、アジアの研究者を招聘し、アジアの研究のハブとしての役割を担う事も考慮する。
- 3) 倫理的、社会的、法的問題に関する指針を明確にし、幹細胞研究を促進する環境を整備する。
- 4) iPS 細胞を始めとする幹細胞研究について一層の国民理解を得る施策を推進する。

なお、JST/CRDS は平成 19 年 10 月に山中教授ら多くの研究者の意見を基に、戦略プロポーザル「幹細胞ホメオスタシス」を提案したが、当時の予測より急速に展開された研究成果を受けて、ここに緊急に提言するものである。

< 付録 >

1. iPS 細胞研究に関する主な成果

2007年11月20日、Cell誌において、山中教授はヒト皮膚から様々な細胞へ分化しうる多能性幹細胞(iPS細胞)を得ることに成功したと報告した。同時に、米国ウィスコンシン大学のJames Thomson教授は、Science誌にて、山中教授とは異なる4因子でiPS細胞を得たと発表し、iPS細胞研究は世界的な競争を改めて印象つけた。なお、Thomson教授はヒトES細胞の世界初の樹立者である。

Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts

Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Okita K, Mochiduki Y, Takizawa N, Yamanaka S.

Nature Biotechnology, (30 Nov 2007)

Myc以外の3因子により大人のマウスおよび成人皮膚細胞からiPS細胞の樹立に成功した。Mycを用いずに作製したiPS細胞に由来するキメラマウスは、腫瘍による死亡は認められなかったことから、安全性が向上することが明らかとなった。大人の細胞に由来するiPS細胞は、新生児の細胞に由来するものに比べて、患者への自家移植を可能とすることから、より有用である。

Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors

Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, and Yamanaka S.

Cell, 131:1-12, 2007.

ヒトの皮膚細胞からiPS細胞の樹立に成功した。ヒトiPS細胞は患者自身の皮膚細胞から樹立できることから、脊髄損傷や若年型糖尿病など多くの疾患に対する細胞移植療法につながり、またヒトiPS細胞から分化させる心筋細胞や肝細胞は、有効で安全な薬物の探索にも大きく貢献すると期待される。

Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells

Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA.

Science, 2007 Nov 20

山中教授が用いた4種の因子(*OCT3/4*, *SOX2*, *Klf4*, *c-Myc*)と異なる因子の組合せ(*OCT4*, *SOX2*, *NANOG*, *LIN28*)でヒトの体細胞からヒト iPS 細胞の作製に成功した。

Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells

Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S.

Nature, 448(7151):313-7, 2007.

第1世代 iPS 細胞は、遺伝子発現パターンが ES 細胞と異なり、分化能力も ES 細胞より劣っていたが、選択方法を改善することにより、ES 細胞と同じ遺伝子発現パターンを示し、分化能力においても遜色のない、第2世代 iPS 細胞の樹立に成功した。ただし、腫瘍形成の課題が認められた。

Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.

Takahashi K, Yamanaka S.

Cell, 126:663-676, 2006.

リプログラムを生じさせる Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc の4因子を同定し、これを導入したマウス皮膚から多能性幹細胞を樹立した。この細胞は induced pluripotent stem (iPS) cell と命名した。

2. 用語の説明

幹細胞；Stem Cell、幹細胞の特徴は、多能性と自己複製能をもつことである。幹細胞の分裂で生じた2つの娘細胞の内、一つは分化して特定機能をもつ細胞となり、もう一つは元の幹細胞と同じ多能性をもつ細胞となる。多能性の程度や樹立方法の違いで様々な幹細胞がある。

ES 細胞；Embryonic Stem Cell。ES 細胞は、受精卵から発生した胚盤胞と呼ばれる胚から、内部細胞塊を取り、フィーダー細胞とともに継代培養を繰り返して、作製する幹細胞。ES 細胞は、自律的に分化してしまうのが一般的で、多能な未分化状態を維持させること自体に技術を要する。ES 細胞特異的なマーカーには、Oct3/4, STAT3, Nanog などがある。ES 細胞は、発生学の研究のみならず、再生医療に用いる細胞の有力候補であるが、受精卵を用いることに根ざす倫理的な問題や、他人の細胞であるため、移植した時の拒絶が問題とされている。

iPS 細胞；induced Pluripotent Stem Cell。従来、哺乳類では、幹細胞から組織の細胞への分化は一方向の事象とされていたが、リプログラム（分化細胞の若返り）が可能であることが実証された。2006年に世界に先駆けて、京都大学の山中伸弥教授によりマウス繊維芽細胞に Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc の4因子をレトロウイルスベクターによる導入で ES 細胞様の多能性幹細胞（iPS 細胞）の樹立が達成された。現在では、4因子の内、がん遺伝子である c-Myc を使わずに iPS 細胞を作ることに山中教授は成功している。

3. JST/CRDS 発行（予定）の幹細胞研究に関する資料

- 1) 戦略ワークショップ「生体における細胞機能の特異性決定機構」報告書
（平成 19 年 3 月発行）
- 2) G-TeC 報告書「幹細胞ホメオスタシス」国際技術力比較調査（幹細胞研究）
（平成 19 年 7 月発行）
- 3) 戦略プログラム「幹細胞ホメオスタシス」-再生医療の開発を加速化する、幹細胞恒常性の成立機構の基礎研究-（平成 19 年 10 月発行）
- 4) G-TeC 報告書「幹細胞ホメオスタシス」国際技術力比較調査（エピジェネティクス）（印刷中）

上記資料 1)～3) は JST/CRDS のホームページ／成果
(<http://crds.jst.go.jp/output/rp.html> および [sp.html](http://crds.jst.go.jp/output/sp.html))からダウンロードできます。

<参考> JST プレスリリースより



平成19年11月21日
科学技術振興機構 (JST)
電話(03)5214-8404(広報・ホール部広報課)

京 都 大 学
電話(075)753-2071 (広報センター)

医薬基盤研究所 (NIBIO)
電話(072)641-9803(研究振興部基礎研究推進課)

ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立に成功

JST (理事長 北澤宏一) と京都大学 (総長 尾池和夫) は、ヒトの皮膚細胞から胚性幹細胞 (ES 細胞)^(注1) と遜色のない能力をもった人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)^(注2) の開発に成功しました。

胚性幹細胞 (ES 細胞) は、高い増殖能とさまざまな細胞へと分化できる多能性を持つことから、再生医学 (細胞移植療法) におけるドナー細胞の資源として期待を集めています。しかし、ES 細胞はヒト受精卵から作製するために慎重な運用が求められており、また患者へ移植すると拒絶反応が起きてしまいます。そこで患者自身の体細胞から直接、ES 細胞と同じ能力をもった幹細胞を樹立することが求められています。

本研究チームは昨年8月に、4つの因子を組み合わせてマウス体細胞に導入することにより、高い増殖能と様々な細胞へと分化できる多能性をもつ iPS 細胞の樹立に成功しました。また本年5月には、改良したマウス第2世代 iPS 細胞も樹立、同細胞を受精卵に戻すことにより、マウスの全身の細胞に正常に分化することを明らかにしました。

今回本研究チームは、マウスで同定した同じ因子をヒト成人皮膚に由来する線維芽細胞に導入することにより、ヒト ES 細胞と形態、増殖能、遺伝子発現、分化能力などにおいて類似したヒト iPS 細胞の樹立に成功しました。

マウス第2世代 iPS 細胞樹立以降、ヒト iPS 細胞の開発に向けて世界レベルでの競争が展開されていましたが、本研究チームが先陣を切りました。

ヒト iPS 細胞は患者自身の皮膚細胞から樹立できることから、脊髄損傷や若年型糖尿病など多くの疾患に対する細胞移植療法につながるものと期待されます。またヒト iPS 細胞から分化させる心筋細胞や肝細胞は、有効で安全な薬物の探索にも大きく貢献すると期待されます。

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST) の「免疫難病・感染症等の先進医療技術」研究領域 (研究総括: 岸本 忠三 大阪大学大学院生命機能研究科教授) における研究課題「真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立」(研究代表者: 山中伸弥 京都大学物質-細胞統合システム拠点/再生医科学研究所 教授)、およびNIBIOの「保健医療分野における基礎研究推進事業」における研究課題「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」(総括研究代表者 山中伸弥 同上)の一環として、山中伸弥 (同上) や高橋和利 (京都大学再生医科学研究所 産学連携助教) らによって行われました。今回の研究成果は、2007年11月20日正午 (米国東部時間) に米国科学雑誌「Cell」のオンライン速報版で発表されます。

<研究の背景>

受精後まもないヒト胚から樹立される胚性幹細胞（ES 細胞）は、分化多能性を維持したまま長期培養が可能であり、細胞移植療法の資源として期待されています。しかし、ヒト胚利用に対する倫理的な反対意見も根強く、慎重な運用が求められています。体細胞から ES 細胞に類似した多能性幹細胞を直接に樹立することができたなら、胚の利用や移植後の拒絶反応を回避することができます。

本研究チームは昨年、マウス体細胞に4つの因子（Oct3/4、Sox2、c-Myc、Klf4）をレトロウイルスベクター^(注3)で導入することにより、形態や増殖能が ES 細胞と類似し、分化多能性も持った人工万能幹細胞（iPS 細胞）の樹立に成功しました。さらに本研究チームは本年5月に、その iPS 細胞を受精卵に戻すことにより、iPS 細胞がマウスの全身の細胞に正常に分化し、いわゆるキメラマウス^(注4)が誕生することを報告しました。iPS 細胞は生殖細胞にも分化し、次の世代では、全身が iPS 細胞に由来するマウスも正常に誕生しました。

これらの実験結果は、iPS 細胞の分化多能性が ES 細胞と比べても遜色がないことを示しています。その後、国内外の多数の研究チームが、ヒト iPS 細胞の樹立を巡って、熾烈な競争を行ってきました。

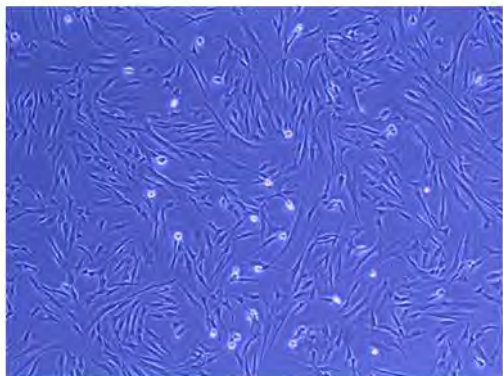
<研究の内容>

本研究チームは、ヒト成人皮膚に由来する体細胞に、マウスと同じ4因子をレトロウイルスベクターで導入し、その後、ヒト ES 細胞の条件で培養しました。そして、形態や増殖能に加えて、遺伝子発現パターンもヒト ES 細胞と類似したヒト iPS 細胞を樹立しました（図1）。ヒト iPS 細胞は、神経、心筋、軟骨、脂肪細胞、腸管様内胚葉組織など、様々な細胞へと分化することができます（図2）。

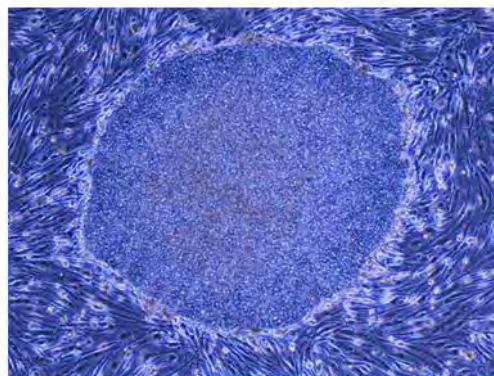
<今後の展開>

今回の成果により、ヒト成人の皮膚細胞からも iPS 細胞の樹立ができることが分かりました。脊髄損傷や心不全などの患者体細胞から iPS 細胞を誘導し、さらに神経細胞や心筋細胞を分化させることにより、倫理的問題や拒絶反応のない細胞移植療法の実現が期待されます。またこれらの細胞は、疾患の原因の解明や新治療薬の開発に大きく寄与するものです。

< 参考図 >



線維芽細胞



iPS細胞

図1 ヒト iPS 細胞

ヒト iPS 細胞はお互いに密に接着し、平面なコロニーを形成する。これはヒト ES 細胞のコロニーと極めて類似している。

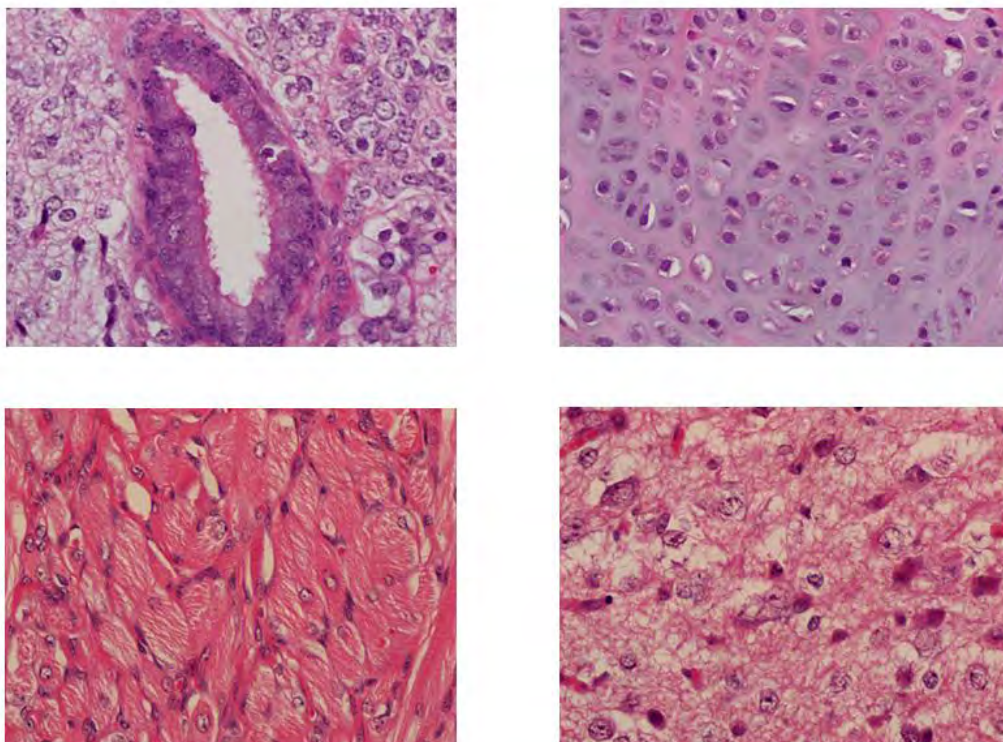


図2 ヒトiPS細胞の分化能力

ヒトiPS細胞（約500万個）を免疫が抑制されたマウスの皮下に移植することにより、2ヶ月後に1cm程度の腫瘍が形成された。組織解析の結果、同腫瘍は、神経、皮膚、筋肉、軟骨、腸管様組織、脂肪組織など、様々な組織が混在する奇形腫であった。（左上：腸管様組織、右上：軟骨、左下：筋肉、右下、神経組織）。別の実験では、ヒトiPS細胞から拍動する心筋細胞も形成された。

<用語解説>

(注1) 胚性幹細胞 (ES 細胞) (Embryonic stem cell)

受精後 1 週間前後の胚から樹立される幹細胞で、成体に存在するすべての細胞へと分化できる多能性 (万能性) を維持したまま、ほぼ無限に増殖が可能な細胞。ES 細胞は 1981 年にマウスにおいて樹立され、1998 年にはヒトでも樹立されました。

(注2) 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) (induced pluripotent stem cell)

体細胞に特定因子を導入することにより樹立される、ES 細胞に類似した多能性幹細胞。2006 年に本研究グループにより樹立されました。

(注3) レトロウイルスベクター

ベクターとは、細胞外から内部へ遺伝子を導入する際の「運び屋」を指します。ウイルス由来のベクターは、遺伝子導入効率の高さから盛んに開発されてきました。ここでは、目的遺伝子をウイルスに組み込み、細胞に感染させることにより遺伝子を導入します。レトロウイルスベクターは、このウイルスベクターの 1 種類として確立されたもので、宿主の細胞に感染したあと、宿主の DNA のなかに入り込み、自らのウイルスを増殖させる性質を利用するものです。

(注4) キメラマウス

マウス初期胚の中に ES 細胞などの多能性幹細胞を移植することにより誕生する、2 種類の細胞に由来するマウス。毛色が茶色のマウスから作られた多能性幹細胞を、黒色マウスの初期胚に移植すると、誕生するキメラマウスは黒と茶がまだらになります。ヤギの体、ライオンの頭、そしてヘビの尾をもつ神話上の怪物”キメラ”にちなんで名付けられました。

< 論文名 >

「Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors」
(成人由来線維芽細胞から特定因子による多能性幹細胞の樹立)

< 研究領域等 >

J S T 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)

研究領域: 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」

(研究総括: 岸本 忠三 大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

研究課題名: 「真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立」

研究代表者: 山中 伸弥 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点/再生医科学研究所 教授)

研究期間: 平成15年10月～平成21年3月

N I B I O 「保健医療分野における基礎研究推進事業」

研究課題: 人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用

総括研究代表者: 山中 伸弥 同上

研究期間: 平成19年1月～平成23年3月

< お問い合わせ先 >

山中 伸弥 (やまなか しんや)

京都大学 物質-細胞統合システム拠点/再生医科学研究所

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53

TEL: 075-751-3839 FAX: 075-751-4632

E-mail: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp

瀬谷 元秀 (せや もとひで)

独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造事業本部

研究推進部 研究第一課

〒102-0075 東京都千代田区三番町 5 番地 三番町ビル

TEL: 03 - 3512 - 3524 FAX: 03 - 3222 - 2064

E-mail: crest@jst.go.jp

研究開発戦略センター報告書

ヒト人工多能性幹（iPS）細胞の作成成功を機に、
関連の幹細胞研究を急速に促進するための緊急提言

CRDS-FY2007-SP-07

独立行政法人科学技術振興機構

研究開発戦略センター

平成 19 年 12 月 7 日

〒102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電話 03-5124-7481

ファックス 03-5124-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

©2007 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
AA TAATC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
ATTAATC A AAGA CCT
GA C CTA ACT CTCAGACC
0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

